

## 『学会開催報告』

## 第6回基礎・臨床交流セミナー

液中ナノメートル世界をリアルタイム観察する  
高速原子間力顕微鏡

High-speed atomic force microscope for real time  
imaging of nano-meter world in liquid

理工研究域・バイオAFM先端研究センター

古 寺 哲 幸

2011年5月11日に医学部G棟において開催された第6回の基礎・臨床交流セミナーでは、医学系の研究室以外からの発表者としては初めて、理工研究域に所属する私が発表させていただきました。ここでは、発表の要旨をご報告いたします。

生命現象を司るタンパク質や核酸などの生体分子は、その構造形態を時々刻々と変化させることで、自己集合や他の分子と相互作用するなどして、その機能を発現しています。そのため、生体分子が機能するメカニズムを理解するためには、その“構造”と“動き”を同時に観察することが最も単純明快な方法となります。しかしながら、生体分子の大きさはナノメートルオーダーと小さく、生理水溶液中でしか機能できないことから、既存の技術でそれを実現することは不可能でした。

そこで、私たちの研究室を主宰する安藤敏夫教授は、その観察を実現するために、原子間力顕微鏡 (AFM: Atomic Force Microscope) の走査速度を飛躍的に向上させた高速原子間力顕微鏡 (高速AFM) の開発に15年以上前から取り組んできました。これまでの開発の結果、1つの画像を最短30 msで撮影できる時間分解能 (250 nm 四方の走査範囲, 100本の走査線の場合) と、xy平面に1 nm程度、z方向に0.1 nm程度の空間分解能を持った顕微鏡を実現しています<sup>1)</sup>。この性能は、“液中ナノメートルの世界”、すなわち“生命現象を担うタンパク質や核酸が活躍する世界”をまさしく“リアルタイム観察”できる性能です。

近年では、この高速AFMを用いた応用研究を展開し、細胞内で物質輸送に関わるモータータンパク質であるミオシンVがアクチンフィラメントに沿って運動する様子<sup>2)</sup>や、バクテリオロドプシン (光駆動のプロトンポンプ能を持った膜タンパク質) が光刺激を受けて構造変化する様子<sup>3)</sup>などを直接的に可視化することに成功しました。これらの成果で特筆すべきは、既知の事実に視覚的な証拠を与えただけでなく、それらの生体分子の機能メカニズムに直結する新事実をも見出すことができたことで

す。これらの新事実は、ナノメートルの空間分解能で1分子の“構造”と“動き”を同時に観察しなければ決して導かれることのなかったものなので、高速AFMならではの発見といえます。また、近年注目されているタンパク質群として天然変性タンパク質というものがあります<sup>4)</sup>。それらは、タンパク質内に明確な構造をとらない天然変性領域 (ポリペプチド鎖1本) を持つ分子で、真核生物の核内タンパク質の約半数が属していて、遺伝子の発現の制御に関わっていたり、病気に関連した分子が多いことなどが分かってきています。高速AFMは、他の手法では可視化できない天然変性領域を動態も含めて可視化できるため<sup>5)</sup>、今後の応用研究が期待されています。本セミナーでご紹介した他にも、これまでに高速AFMを用いて撮影した数々の分子プロセスの映像は、私たちの研究室のHPにてご覧いただけます<sup>6)</sup>。“百聞や百読は一見に如かず”ですから、興味を持たれた方は訪れてみてください。また、正常な細胞と異常な細胞とで発現しているタンパク質の形状を比較するなどといった、生体分子の形状を決定するといった観察は、比較的容易に行うことができると考えています。

このように高速AFMはこれまで観察できなかった現象を可視化する顕微鏡ですが、①探針の先鋭化と安定化、②探針一試料間に働く力の低減化、③更なる高速化、④広範囲化など、よりよい画像を効率的に、より広い観察対象を可視化するためには、解決しなければならない課題も多く存在しています。また、今のところ、精製した分子の構造動態を捉えることを念頭に置いた装置ですので、様々な分子が複雑に入り組んだ本来の生命現象の現場を捉えることも見据えた装置開発を進めていくのも私たちの使命であると考えます。

最後に、このような貴重な発表の機会を与えてくださった分子移植学の井上正樹教授、ならびに、司会進行を務めてくださった血液情報統御学の和田隆志教授には心よりお礼申し上げます。また、外部からの発表にも関わらず、たくさんの先生方に集まっていただき、有益なご意見をいただいたことにもとても感謝しております。今後もこのセミナーが本学の研究の更なる活性化に寄与することを願っております。

## 参 考 文 献

- 1) T. Ando *et al.*, *PNAS* 98, 12468-12472 (2001).
- 2) T. Ando *et al.*, *Prog. Surf. Sci.* 83, 337-437 (2008).
- 3) N. Kodera *et al.*, *Nature* 468, 72-76 (2010).
- 4) M. Shibata *et al.*, *Nature Nanotechnology* 5, 208-212 (2010).
- 5) V. N. Uversky & A. K. Dunker, *BBA* 1804, 1231-1264 (2010).
- 6) A. Miyagi *et al.*, *ChemPhysChem* 9, 1859-1866 (2008).
- 7) <http://www.s.kanazawa-u.ac.jp/phys/biophys/>